

09/719,219 attach to #8

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> C07C 65/26, 65/40, 65/17 C07C 65/19	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> WO 92/20643 <b>(43) Date de publication internationale:</b> 26 novembre 1992 (26.11.92)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR92/00414 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 13 mai 1992 (13.05.92) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 91/05747 13 mai 1991 (13.05.91) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (CIRD GALDERMA) [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne (FR). <b>(72) Inventeur; et</b> <b>(75) Inventeur/Déposant (US seulement) :</b> BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan-Bergier, Le Rouret, F-06650 Nice (FR).		<b>(74) Mandataire:</b> STALLA-BOURDILLON, Bernard; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR). <b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, JP, US. Publiée Avec rapport de recherche internationale.
<b>(54) Title:</b> NOVEL BI-AROMATIC COMPOUNDS DERIVED FROM A SALICYLIC PATTERN, METHOD OF PREPARATION AND USE IN HUMAN AND VETERINARY MEDICINE AND IN COSMETICS		
<b>(54) Titre:</b> NOUVEAUX COMPOSES BI-AROMATIQUES DERIVES D'UN MOTIF SALICYLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN MEDECINE HUMAINE ET VETERINAIRE AINSI QU'EN COSMETIQUE		
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		
<b>(57) Abstract</b> <p>Bi-aromatic compounds characterized in that they comply with general formula (I), where: R<sub>1</sub> is -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -COR<sub>8</sub>, or -CH<sub>2</sub>OCOR<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> is H, OH, -OR<sub>10</sub>, -N(rr'), or alkyl, R<sub>10</sub> is alkyl, alkenyl, aryl or aralkyl, r and r' being H, alkyl, aryl aralkyl, etc, r and r' together forming a heterocycle, R<sub>9</sub> is alkyl, alkenyl or a sugar residue, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are -OR<sub>11</sub> or -OCOR<sub>11</sub>, R<sub>11</sub> is H, alkyl, fluoroalkyl, aryl or aralkyl, R<sub>3</sub> also being H, R<sub>4</sub> is H, OH, alkyl, alkoxy, F, Cl, -CF<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>7</sub> are H, OH, alkoxy, substituted alkyl or α-α'-disubstituted alkyl etc, R<sub>6</sub> is H, OH, alkyl, alkoxy, cycloalkyl, etc, R<sub>5</sub> and R<sub>7</sub> cannot simultaneously be OH or alkoxy and R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> cannot simultaneously be H, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> or R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> may form a ring of 5 or 6 links with the aromatic ring. X is selected from (i) -C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-C(R<sub>16</sub>R<sub>18</sub>)-W-, (ii) -CR<sub>14</sub>R<sub>16</sub>)-W-C(R<sub>18</sub>R<sub>19</sub>)-, (iii) -C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-C(R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>)-C(R<sub>18</sub>R<sub>20</sub>)-, (iv) -CR<sub>17</sub>=CR<sub>21</sub>-C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)- where W is O, -NR<sub>12</sub> or S(O)<sub>n</sub>, n = 0, 1 or 2, R<sub>13</sub>, R<sub>15</sub> and R<sub>20</sub> are H, -OR<sub>11</sub>, -OCOR<sub>11</sub>, etc, R<sub>14</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>18</sub> and R<sub>19</sub> are H, aralkyl, alkyl, etc, when X is (i), R<sub>13</sub> and R<sub>14</sub> may form =N-OR<sub>11</sub> or =N-OCOR<sub>11</sub>, when X is (iii) or (iv), R<sub>14</sub>, R<sub>16</sub> and R<sub>18</sub> are also -OR<sub>11</sub> or -OCOR<sub>11</sub>, or R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> or R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> together may form =NOR<sub>11</sub> or =N-OCOR<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> is H, alkyl, aralkyl, alkenyl, alkynyl or fluoroalkyl, R<sub>17</sub> is H, hydroxyl, alkyl or alkoxy, R<sub>21</sub> is H or alkyl and the salts of the compounds of formula (I).</p>		

(57) Abrégé Composés bi-aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) dans laquelle:  $R_1$  est  $-CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-COR_8$ , ou  $-CH_2OCOR_9$ ,  $R_8$  est H, OH,  $-OR_{10}$ ,  $-N(rr')$ , ou alkyle,  $R_{10}$  est alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle,  $r$  et  $r'$  étant H, alkyle, aryle, aralkyle, etc,  $r$  et  $r'$  ensemble forment un hétérocycle,  $R_9$  est alkyle, alkényle ou un reste de sucre,  $R_2$  et  $R_3$  sont  $-OR_{11}$  ou  $-OCOR_{11}$ ,  $R_{11}$  est H, alkyle, fluoroalkyle, aryle ou aralkyle,  $R_3$  étant en outre H,  $R_4$  est H, OH, alkyle, alcoxy, F, Cl,  $-CF_3$ ,  $R_5$  et  $R_7$  sont H, OH, alcoxy, alkyle substitué ou alkyle  $\alpha$ - $\alpha'$ -disubstitué, etc,  $R_6$  est H, OH, alkyle, alcoxy, cycloalkyle, etc,  $R_5$  et  $R_7$  ne pouvant simultanément être OH ou alcoxy et  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  ne pouvant être simultanément H,  $R_5$  et  $R_6$  ou  $R_6$  et  $R_7$  peuvent former avec le cycle aromatique un cycle à 5 ou 6 chaînons, X est choisi parmi: (i)  $-C(R_{13}R_{14})-C(R_{16}R_{18})-W-$ , (ii)  $-C(R_{14}R_{16})-W-C(R_{18}R_{19})-$ , (iii)  $-C(R_{13}R_{14})-C(R_{15}R_{16})-C(R_{18}R_{20})-$ , (iv)  $-CR_{17}=CR_{21}-C(R_{13}R_{14})-$  dans lesquels: W est O,  $-NR_{12}$  ou  $S(O)_n$ ,  $n = 0, 1$  ou  $2$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{15}$  et  $R_{20}$  sont H,  $-OR_{11}$ ,  $-OCOR_{11}$ , etc,  $R_{14}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  sont H, aralkyle, alkyle, etc, lorsque X est (i),  $R_{13}$  et  $R_{14}$  peuvent former  $=N-OR_{11}$  ou  $=N-OCOR_{11}$ , lorsque X est (iii) ou (iv),  $R_{14}$ ,  $R_{16}$  et  $R_{18}$  sont également  $-OR_{11}$  ou  $-OCOR_{11}$ , ou  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  ou  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  pris ensemble peuvent former  $=NOR_{11}$  ou  $=N-OCOR_{11}$ ,  $R_{12}$  est H, alkyle, aralkyle, alkényle, alkynyle ou fluoroalkyle,  $R_{17}$  est H, hydroxyle, alkyle ou alcoxy,  $R_{21}$  est H ou alkyle, et les sels des composés de formule (I).

#### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

-1-

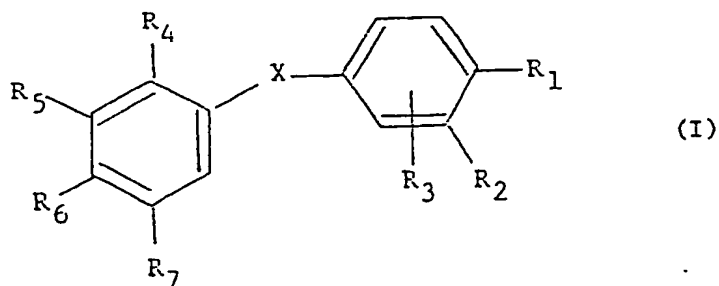
"Nouveaux composés bi-aromatiques dérivés d'un motif salicylique, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire ainsi qu'en cosmétique".

La présente invention a pour objet de nouveaux composés bi-aromatiques dérivés d'un motif salicylique, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

Ces nouveaux composés trouvent une application dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) et d'affections dermatologiques, ou autres, à composantes inflammatoires et/ou immunoallergiques et dans les maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, et présentent une activité anti-tumorale. En outre, ces composés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie, qu'elle soit cutanée ou respiratoire et du psoriasis rhumatoïde.

Ils trouvent également une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

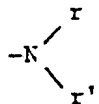
Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante :



dans laquelle :

$R_1$  représente le radical  $-CH_3$ , le radical  $-CH_2OH$ , le radical  $-COR_8$ , ou le radical  $-CH_2OCOR_9$ ,

$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, OH,  $-OR_{10}$ ,



, ou un radical alkyle inférieur,

$R_{10}$  représentant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle ayant de 2 à 20 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle,

-2-

$r$  et  $r'$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle, un radical aralkyle, un reste d' $\alpha$ -aminoacide, un reste de sucre ou un hétérocycle ou  $r$  et  $r'$  pris ensemble formant un hétérocycle,

$R_9$  représentant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle ayant de 2 à 20 atomes de carbone ou un reste de sucre,

$R_2$  et  $R_3$  représentent  $-OR_{11}$  ou  $-OCOR_{11}$

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical aryle ou un radical aralkyle,

$R_3$  pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène,

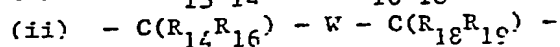
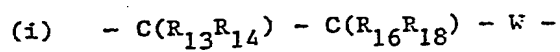
$R_4$  représente un atome d'hydrogène, OH, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un atome de fluor, de chlore ou le groupe  $-CF_3$ ,

$R_5$  et  $R_7$  représentent un atome d'hydrogène, OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkyle  $\alpha$ -substitué ayant de 3 à 12 atomes de carbone ou un radical alkyle  $\alpha$ - $\alpha'$ -disubstitué ayant de 4 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone lié au noyau phényle par un carbone tertiaire,  $R_5$  et  $R_7$  ne pouvant représenter simultanément OH ou alkoxy,

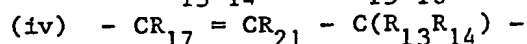
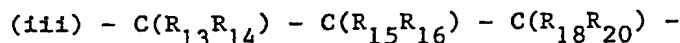
$R_6$  représente un atome d'hydrogène, OH, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical monohydroxyalkyle, un radical polyhydroxyalkyle, un atome de fluor, un atome de chlore, un radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical alkényloxy ayant de 2 à 6 atomes de carbone,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  ne pouvant représenter simultanément un atome d'hydrogène,

$R_5$  et  $R_6$  ou  $R_6$  et  $R_7$  pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

$X$  est un radical divalent qui peut être lu de gauche à droite ou inversement choisi dans le groupe constitué par :



-3-



dans lesquels :

W représente un atome d'oxygène, le groupe  $-NR_{12}$  ou le groupe  $S(O)_n$ , n étant 0, 1 ou 2,

$R_{13}$ ,  $R_{15}$  et  $R_{20}$  représentent un atome d'hydrogène, le

radical  $-OR_{11}$ ,  $-OCOR_{11}$ ,  $-NHCOR_{11}$ , un radical  $-N \begin{array}{l} \nearrow r'' \\ \searrow r''' \end{array}$ , un radical

aralkyle, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle ou un radical polyhydroxyalkyle,

$r''$  et  $r'''$  identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical alkynyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,

$R_{14}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène, un radical aralkyle, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle,

lorsque X représente (i),  $R_{13}$  et  $R_{14}$  peuvent former un groupe  $= N - OR_{11}$  ou un groupe  $= N - OCOR_{11}$ ,

lorsque X représente (iii) ou (iv),  $R_{14}$ ,  $R_{16}$  et  $R_{18}$  peuvent également représenter le radical  $-OR_{11}$  ou le radical  $-OCOR_{11}$ , oxo, ou encore  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  ou  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  pris ensemble peuvent former un groupe  $= NOR_{11}$  ou un groupe  $= N - OCOR_{11}$ ,

$R_{12}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aralkyle, un radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical alkynyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor,

$R_{17}$  représentant un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un radical alkyle inférieur ou un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_{21}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

et les sels des composés de formule (I) lorsque  $R_1$  représente une fonction acide carboxylique ou lorsque  $R_{13}$ ,  $R_{16}$  ou  $R_{20}$  représente une fonction amine et les isomères optiques des composés de formule (I).

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, dans le cas où  $R_1$  représente une fonction carboxylique, il s'agit de

sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique, dans le cas où  $R_{13}$  ou  $R_{15}$  ou  $R_{20}$  représente un groupe amine il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables formés par addition d'un acide minéral ou organique choisi parmi l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique ou mandélique,

Par radical alkyle inférieur, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertibutyle.

Par radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on doit notamment entendre un radical méthoxy, éthoxy, isopropoxy ou butoxy.

Par radical alkyle  $\alpha$ -substitué ayant de 3 à 12 atomes de carbone, on doit notamment entendre un radical isopropyle, 1-méthylpropyle ou 1-éthylpropyle.

Par radical alkyle  $\alpha, \alpha'$ -disubstitué ayant de 4 à 12 atomes de carbone, on doit notamment entendre un radical tert-butyle, 1,1-diméthylpropyle, 1-méthyl 1-éthyl propyle, 1-méthyl 1-éthyl hexyle ou 1,1-diméthyl décyle.

Par radical monohydroxyalkyle, on doit entendre un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical aralkyle, on doit entendre le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Par radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, on doit entendre notamment un radical cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone dont le carbone de liaison est trisubstitué, on doit entendre le radical 1-méthyl cyclohexyle ou 1-adamantyle.

Par radical alkényloxy ayant de 2 à 6 atomes de carbone on doit entendre des radicaux linéaires ou ramifiés notamment allyloxy et vinyloxy.

Par radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, on doit entendre notamment les radicaux vinyle, allyle ou 2-butényle.

Par radical alkynyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, on doit entendre notamment le radical propargyle.

Par radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor on entend en particulier les groupes  $\text{CF}_3$  et  $\text{C}_2\text{F}_5$ .

Lorsque  $\text{R}_9$  ou  $\text{R}_{10}$  représente un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un radical alkényle ayant de 2 à 20 atomes de carbone on doit entendre des radicaux linéaires ou ramifiés éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes hydroxyles ou un ou plusieurs atomes de fluor.

Par reste d'acide aminé on doit entendre un reste dérivant par exemple de l'un des 20 acides aminés de configuration L ou D (ou leur mélange racémique) constitutifs de protéines de mammifères.

Par reste d'un sucre on doit entendre un reste dérivant par exemple du glucose, galactose ou mannose.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on peut notamment citer les suivants :

- 1) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;
- 2) 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle ;
- 3) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxyimino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;
- 4) Acide 2-acétyloxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;
- 5) Acide 2-hydroxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;
- 6) Acide 2-acétyloxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;
- 7) Acide-2-hydroxy-4- [2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-

-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

8) 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzyl alcool ;

9) Acétate de 2-acétyloxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzyl alcool ;

10) Piperidinylamide de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) éthoxy] benzoïque ;

11) Morpholinylamide de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque.

12) 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzamide ;

13) N-éthyl amide de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

14) 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthoxy] benzoate de méthyle ;

15) Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthoxy] benzoïque ;

16) Acide 2-hydroxy-4- [3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propyl] benzoïque ;

17) Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)éthoxy] benzoïque ;

18) 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] toluène ;

19) 2,6-dihydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle

20) Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)éthoxy] benzoïque ;

21) Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(3-tert-butyl-4-hydroxyphényl)éthoxy] benzoïque ;

22) Isomère (-) de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

23) Isomère (+) de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

24) Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

25) Acide 2-méthoxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

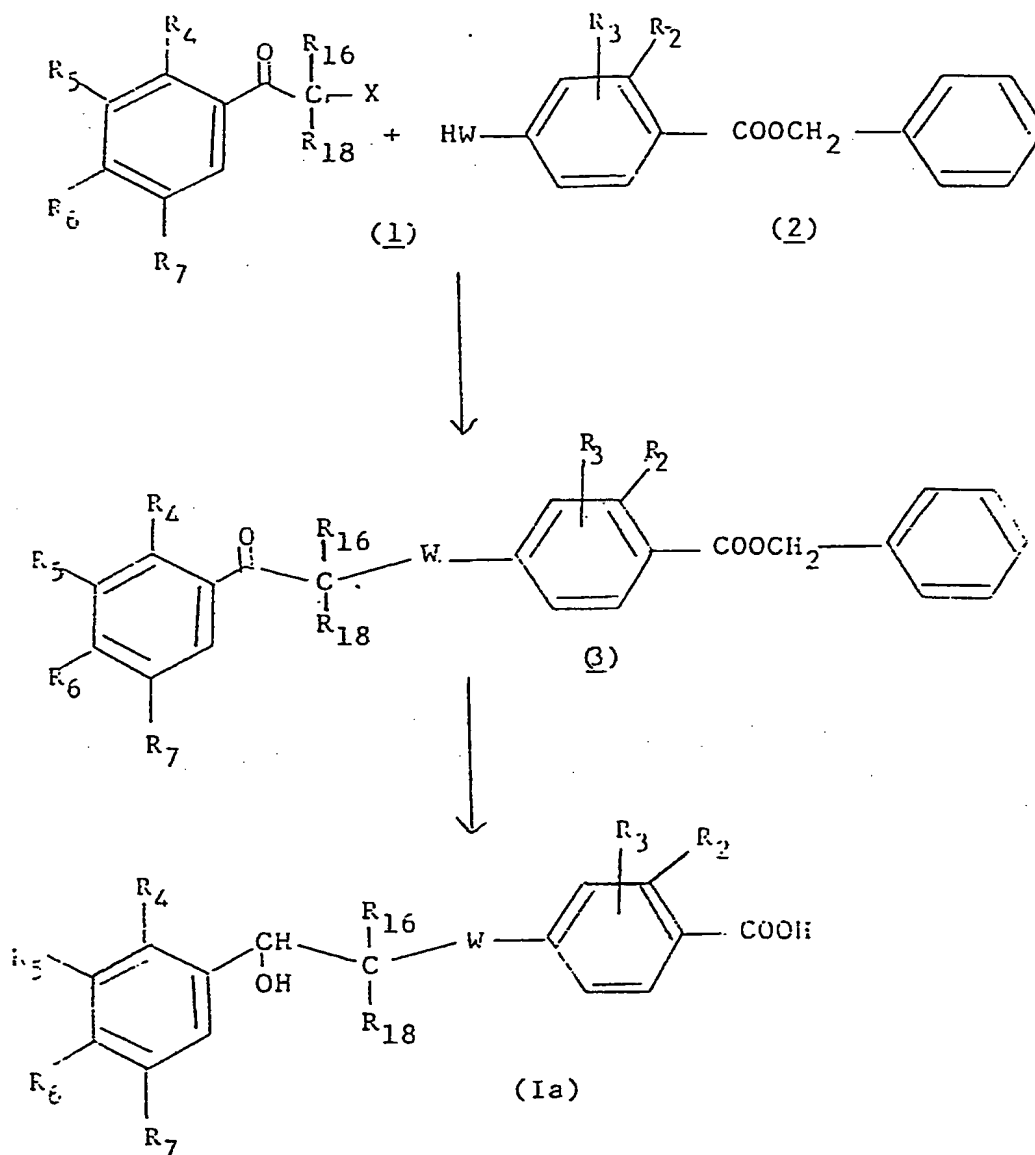


-7-

- 26) Acide 2-hydroxy-4- [ 2-hydroxy-2-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy ] benzoïque ;
- 27) Acide 2-hydroxy-4- [ 2-amino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy ] benzoïque ;
- 28) Acide 2-hydroxy-4- [ 2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propyloxy ] benzoïque ;
- 29) Acide 2-hydroxy-4- [ 2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)hexyloxy ] benzoïque ;
- 30) Acide 2-hydroxy-4- [ 2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthylamino ] benzoïque ;
- 31) Acide 2-hydroxy-4-[[ 2-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] éthoxy]]benzoïque ;
- 32) Acide 2-hydroxy-4- [[ 2- [ 3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] éthoxy ] ] benzoïque.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés des formules (Ia), (Ib), (Ic), (Id) et (Ie) selon les schémas réactionnels décrits ci-après :

-8-



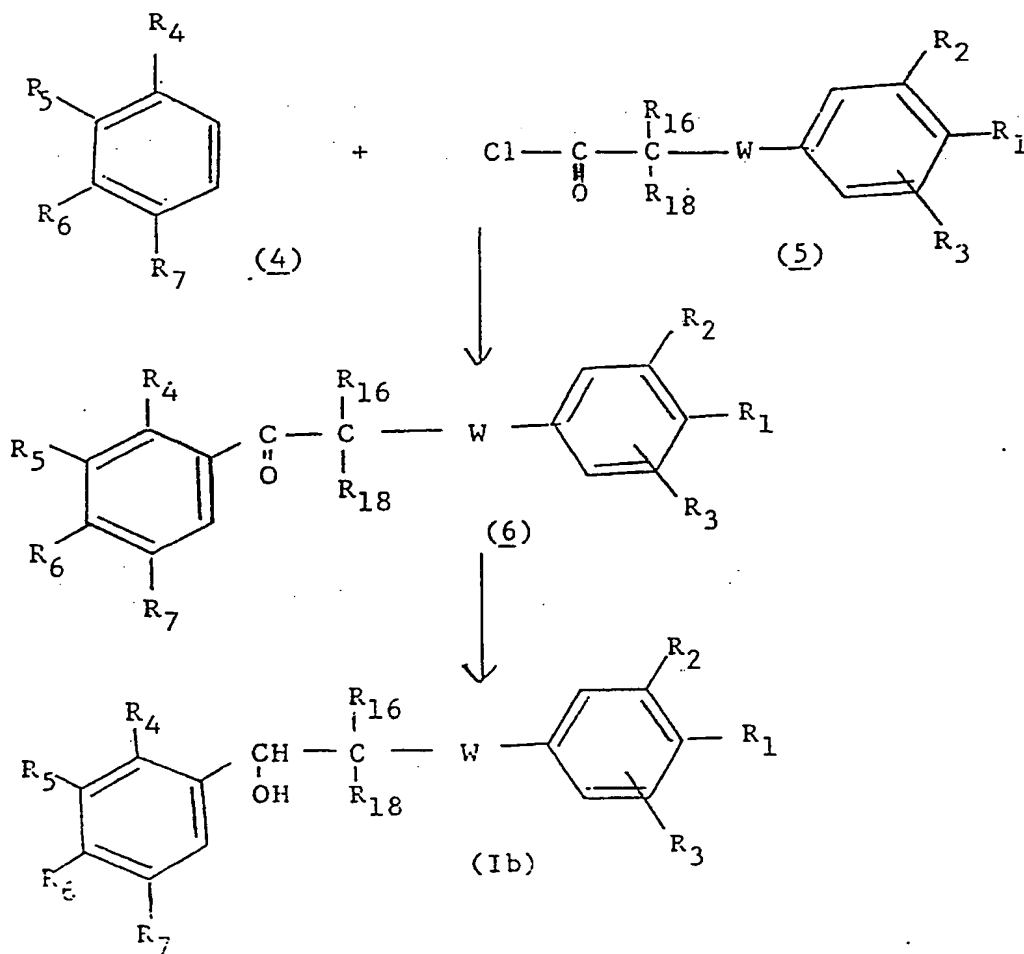
La première étape de cette préparation consiste à faire réagir en milieu anhydre dans un solvant organique tel que le DMF une  $\alpha$ -halocétone (1) avec un parahydroxy, paraamino ou parathiosalicylate de benzyle (2) en présence d'une amine tertiaire (pyridine ou triéthylamine) ou d'un hydrure alcalin (hydrure de sodium) pour obtenir le composé de formule (3).

L'étape principale consiste à hydrogéner le composé de formule (3) en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon dans un solvant organique tel que le dioxanne, le méthanol ou le THF.

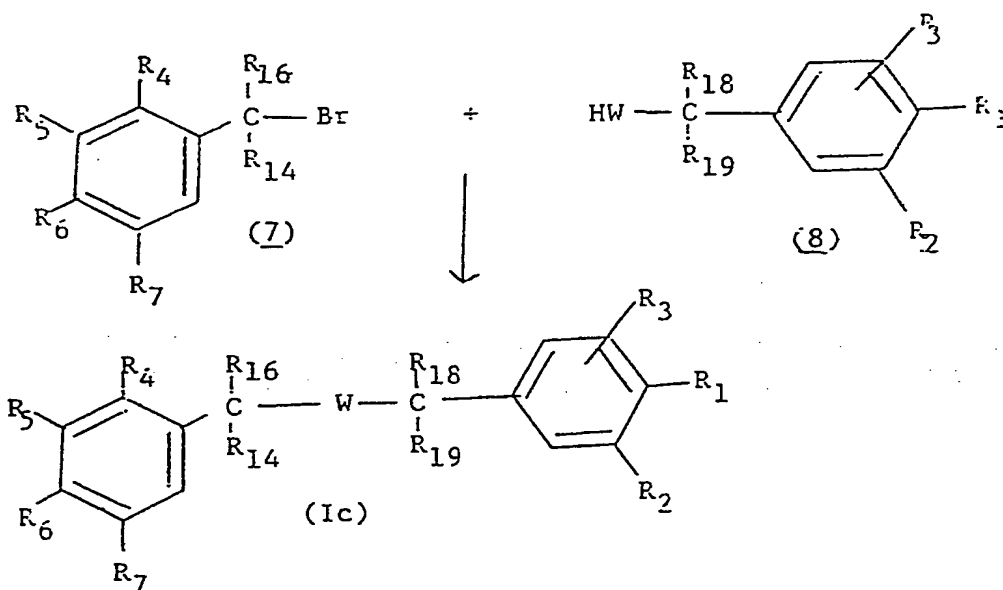
L'hydrogénation peut s'effectuer à une température entre 20 et 60°C sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 bar et 7 bars et permet à la fois d'obtenir l'acide libre et de réduire la fonction cétonique.

Par action de l'hydroxylamine sur le composé (3), on obtient un hydroxymino. La réduction de l'hydroximino permet d'obtenir le composé aminé correspondant.

Les composés de formule générale (I) où X = (i) peuvent aussi être préparés par action d'un chlorure d'acide (5) avec un dérivé aromatique (4) en présence d'un acide Lewis (par exemple  $\text{AlCl}_3$ ) dans un solvant chloré tel le dichlorométhane, le dichloroéthane, ou nitré tel le nitrométhane, le nitrobenzène. La cétone (6) ainsi obtenue est réduite en alcool avec un hydrure alcalin tel  $\text{NaBH}_4$  dans un solvant organique tel que le THF, ou l'éthanol :

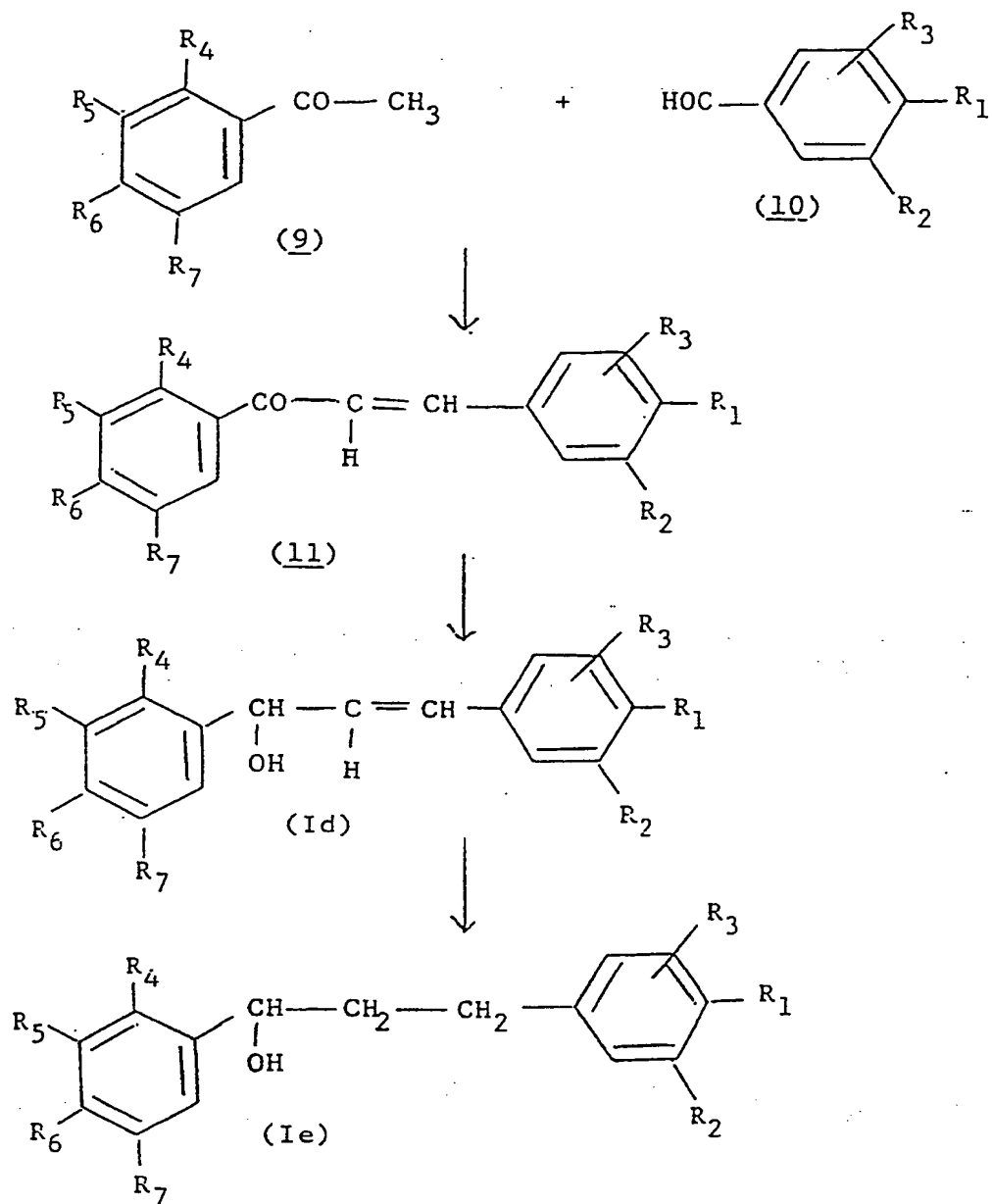


Les composés de formule générale (I) où X = (ii) peuvent être préparés par action d'un bromure de benzyle substitué (7) avec un alcool benzylique ou une amine benzylique ou un mercaptan benzylique substitué(e) (8) en présence de pyridine ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine dans un solvant organique tel le DMF ou le THF, ou en présence d'un carbonate alcalin, tel le carbonate de potassium dans un solvant tel l'acétone ou la méthyléthylcétone.



Les composés de formule générale (I) où X = (iv) peuvent être préparés par action d'une acétophénone substituée (9) avec un benzaldéhyde substitué (10) en présence d'une base telle la soude ou le méthylate de sodium dans un solvant alcoolique (éthanol). La chalcone (11) ainsi obtenue est réduite en alcool allylique (Id) à l'aide d'un hydrure alcalin tel  $\text{NaBH}_4$  dans un solvant alcoolique en présence d'un catalyseur ( $\text{CeCl}_3$ ).

Par hydrogénation du composé (Id) en présence d'un catalyseur tel le palladium sur charbon dans un solvant tel le dioxanne ou le méthanol on obtient des composés (Ie) de formule générale (I) où X = (iii).



Par réaction de type Mitsunobu à partir des alcools (Ib), (Id) ou (Ie) on obtient le dérivé azido que l'on peut transformer en dérivé amino.

Par réaction d'un anhydride ou d'un chlorure d'acide sur le dérivé amino, on obtient l'amide correspondant.

Dans le cas où le radical X est lu de manière inversée par rapport aux schémas précédents aboutissant aux composés (Ia), (Ib), (Id) ou (Ie), les composés sont obtenus par les réactions décrites dans ces schémas en utilisant des produits de départ ayant des substituants appropriés.

Lorsque dans les composés selon l'invention X représente un radical di ou trihydroxylés ceux-ci sont obtenus par époxydation des composés éthyléniques correspondants et ouverture de la fonction époxy en milieu alcalin ou en présence d'un hydrure.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) tels que décrits ci-dessus.

Les composés selon l'invention présentent une bonne stabilité à la lumière et à l'oxygène.

Ces composés présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de la souris (Cancer Research 43, p.5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p.793-801, 1978) et/ou sur la différenciation des kératinocytes chez l'homme (Models Dermatol. Maibach HI, Lowe NJ Ed. Karger Basel (1989) ou chez la rate (Pharmacol. Skin 1989 Vol.3 P. 141-143). Ces tests montrent les activités des composés dans les domaines de la différenciation et de la prolifération. Ces composés présentent en outre un bon index biologique.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitements suivants :

1) Pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse, professionnelle.

2) Pour traiter d'autres types de trouble de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen, cutané ou muqueux (buccal).

3) Pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation.

4) Pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant également être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires.

5) Pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène.

6) Pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies.

7) Pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou à réduire les pigmentations et les kératoses actiniques.

8) Pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée.

9) Pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergétures.

10) Pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple.

11) Dans le traitement d'états cancéreux en précancéreux en particulier au niveau cutané.

12) Dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou un de ses sels.

La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections

-14-

susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutiquement acceptable au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel en 1 à 3 prises.

L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire. Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gelules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont destinées au traitement de la peau et des muqueuses et se présentent sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée.

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001 et 5 % par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I), selon l'invention, trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.



-15-

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels, cette composition se présentant notamment sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

La concentration en composé de formule (I), dans les compositions cosmétiques est comprise entre 0,001 et 3 % en poids.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ceux-ci et notamment : des agents mouillants, des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique, des émoullients, des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée ; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels et leurs dérivés, la tioxolone ou le peroxyde de benzoyle ; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines, des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolinones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,5-diphényl-imidazolidine 2,4-dione) ; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens ; des caroténoïdes et, notamment le  $\beta$ -carotène ; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés et les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et les amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants tels que l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs

-16-

de formule (I) selon l'invention ainsi que des exemples de compositions les contenant.

#### A. EXEMPLES DE COMPOSES

##### EXEMPLE 1

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque.

(a) 2,4-dihydroxybenzoate de benzyle :

A une solution de 3 g (0,1 mole) d'hydruure de sodium (80 % dans l'huile) et 50 ml de DMF, on ajoute goutte à goutte 15,4 g (0,1 mole) d'acide 2,4-dihydroxybenzoïque dissous dans 50 ml de DMF et agite à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 13,1 ml (0,1 mole) de bromure de benzyle et agite à température ambiante jusqu'à solubilisation du milieu réactionnel. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane. On recueille 19,7 g (81 %) de l'ester attendu, qui fond à 94-95°C.

(b) 2-(2'-bromoacétyl)-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène :

Dans un ballon on introduit 3,5 g (15,2 mmoles) de 2-acétyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène, 25 ml d'éther éthylique et 25 ml de dioxanne. On ajoute goutte à goutte 810 µl (15,2 mmoles) de brome et agite à température ambiante pendant une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 3,5 g (74 %) de dérivé bromé, sous forme de cristaux légèrement jaunes, fondant à 61-62°C.

(c) 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy) benzoate de benzyle :

-17-

Dans un ballon, on introduit 300 mg (10 mmoles) d'hydruure de sodium (80 % dans l'huile) et 25 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 2,4 g (10 mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de benzyle dans 75 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On introduit ensuite une solution de 3,1 g (10 mmoles) du dérivé bromé préparé précédemment dans 50 ml de DMF et agite à température ambiante pendant 2 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). Après évaporation des solvants, on recueille 3,4 g (73 %) du produit attendu qui fond à 103-104°C.

(d) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-]2-naphtyl)éthoxy benzoïque :

Dans un réacteur, on introduit 2,9 g (6,1 mmoles) de l'ester préparé précédemment, 1 g de palladium sur charbon (10 %) et 100 ml de dioxanne. On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 7 bars pendant 4 heures, filtre le catalyseur, lave avec 2 fois 50 ml de THF, et évapore les filtrats. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique (95-5). Après évaporation des solvants, on recueille 2 g (87 %) d'acide 2-hydroxy-4-2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy benzoïque qui fond à 206-207°C.

#### EXEMPLE 2

2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle.

(a) 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoate de méthyle :

Dans un ballon on introduit 990 mg (33 mmoles) d'hydruure de sodium (80 % dans l'huile) et 50 ml de DMF. Sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 5,6 g (33 mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de méthyle dans 50 ml de DMF et agite jusqu'à cessation de dégagement gazeux. On introduit ensuite goutte à goutte une solution de 9,4 g (33 mmoles) de bromocétone préparée en 1(b) dissous dans 75 ml de DMF et agite à température ambiante 2 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'au,

-18-

extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille 8,5 g (72 %) de l'ester attendu qui fond à 113-114°C.

(b) 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle :

Dans un ballon, on introduit 1,6 g (4 mmoles) de la cétone préparée précédemment, 50 ml de THF et 50 ml de méthanol. On ajoute par petites quantités 80 mg (2 mmoles) de borohydrure de sodium et agite à température ambiante 2 heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par de l'eau et de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On triture le solide obtenu dans l'hexane, filtre, sèche sous vide. On recueille 1,6 g (100 %) du produit attendu qui fond à 133-134°C.

### EXEMPLE 3

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxyimino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque

(a) 2-hydroxy-4-[2-hydroxyimino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 6,6 g (16,6 mmoles) de 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy) benzoate de méthyle, 200 ml d'éthanol et 4,6 g (66,6 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine. On ajoute goutte à goutte 66 ml d'hydroxyde de sodium (1 N) et chauffe à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec, reprend le résidu par de l'eau et de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on obtient 4,4 g (64 %) de l'isomère syn qui fond à 138-9°C et 1,9 g (30 %) de l'isomère anti qui fond à 165-166°C.

(b) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxyimino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) éthoxy] benzoïque :

-19-

Dans un ballon, on introduit 2,05 g (5 mmoles) de l'isomère syn précédent, 50 ml de THF et 50 ml de soude méthanolique 2 N. On chauffe à reflux 8 heures, évapore le milieu réactionnel, reprend le résidu par l'eau, neutralise avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait avec de l'éther éthylique. On décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans le dichlorométhane et filtré. On obtient 1,6 g (81 %) du produit attendu qui fond à 220-222°C en se décomposant.

#### EXEMPLE 4

Acide 2-acétyloxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque

(a) 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de benzyle.

Dans un ballon, on introduit 5 g (10,5 mmoles) de 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy) benzoate de benzyle, 50 ml de THF et 50 ml de méthanol. On ajoute par petites quantités 200 mg (5,3 mmoles) de borohydrure de sodium et agite à température ambiante pendant 1 heure. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par de l'eau et de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On recueille 5 g (100 %) du produit attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

(b) 2-acétyloxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de benzyle ;

Dans un ballon, on introduit 4,8 g (10 mmoles) du produit précédent, 50 ml de THF et 4,2 ml (30 mmoles) de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte 2,2 ml (30 mmoles) de chlorure d'acétyle et agite à température ambiante 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 3,8 g (76 %) du produit attendu, sous forme d'une huile.

-20-

(c) Acide 2-acétyloxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque :

Dans un réacteur, on introduit 1,5 g (2,7 mmoles) du produit précédent, 200 ml de dioxanne et 300 mg de Pd/C (10 %). On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 7 bars pendant 2 heures. On filtre le catalyseur, lave avec 2 fois 50 ml de THF, évapore les filtrats. Le résidu obtenu est trituré dans un mélange d'hexane et d'éther éthylique (90-10), filtré, séché sous vide. On recueille 1,2 g (92 %) du produit attendu, qui fond à 88-89°C.

#### EXEMPLE 5

Acide 2-hydroxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque

(a) 2-hydroxy-4-[2-acétyloxy-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 2,2 g (4,6 mmoles) de 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de benzyle, 50 ml de THF et 380 µl (4,6 mmoles) de pyridine. On ajoute goutte à goutte 330 µl (4,6 mmoles) de chlorure d'acétyle et agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec un mélange d'hexane et de dichlorométhane (90-10). Après évaporation des solvants, on recueille 1,8 g (77 %) du produit attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) Acide 2-hydroxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque

De manière analogue à l'exemple 4(c) à partir de 1,5 g (2,9 mmoles) du produit précédent, on obtient 1,1 g (90 %) du produit attendu qui fond à 160-161°C.

EXEMPLE 6

Acide 2-acétyloxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque

(a) 2-acétyloxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 4(b) par réaction de 2,36 g (5 mmoles) de 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy) benzoate de benzyle et 360 µl (5 mmoles) de chlorure d'acétyle, on recueille 2 g (80 %) du produit attendu qui fond à 137-138°C.

(b) Acide 2-acétyloxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(d) à partir de 1,9 g (3,7 mmoles) du produit précédent, on obtient 1,4 g (89 %) du produit attendu qui fond à 119-120°C.

EXEMPLE 7

Acide-2-hydroxy-4-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque

Dans un réacteur, on introduit 2 g (3,89 mmoles) de 2-hydroxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de benzyle obtenu à l'exemple 5(a), 100 ml d'éthanol, 10 ml d'acide acétique et 1,2 g de palladium sur charbon (10% à 50% d'eau). On hydrogène à 70°C, sous une pression de 7 bars pendant 4 heures. On filtre le catalyseur, lave avec l'éthanol, évapore le filtrat. Le résidu obtenu est repris dans l'hexane, filtré et séché. On recueille 650 mg (46%) du produit attendu, de point de fusion 210-212 °C.

EXEMPLE 8

2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzyl alcool

Dans un ballon, on introduit 1,27 g (2,68 mmoles) de 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de benzyle, 15 ml de THF. On

ajoute par petites quantités 480 mg (12 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  (96%). On agite à température ambiante pendant 15 minutes. On ajoute par petites quantités  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hydraté. On laisse agiter à température ambiante pendant une nuit. On filtre l'insoluble, lave par THF et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée avec un mélange hexane-acétate d'éthyle (60/40). Après évaporation des solvants, on recueille 260 mg (26%) du produit attendu, sous forme d'une huile qui cristallise lentement à température ambiante, de point de fusion 110-115°C.

#### EXEMPLE 9

##### Acétate de 2-acétyloxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzyl alcool

Dans un ballon, on introduit 1,2 g (3,23 mmoles) de 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzyl alcool, 30 ml de pyridine et ajoute 345 ml (4,84 mmoles) de chlorure d'acétyle. On agite à 0°C pendant 4 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de sodium et évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (70/30). Après évaporation des solvants, on recueille 140 mg (10,4%) du produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle.

#### EXEMPLE 10

##### Pipéridinylamide de l'acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque

Dans un ballon, on introduit 3,43 g (7,6 mmoles) de pipéridinylamide de l'acide 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoïque, 100 ml d'isopropanol et 50 ml de THF. On refroidit à 0°C, ajoute 144 mg (3,81 mmoles) de  $\text{NaBH}_4$ . On agite à 0°C pendant 1 heure. On ajoute de l'acétone, évapore les solvants, reprend dans l'eau, ajuste à pH 6-7 avec de l'acide chlorhydrique (1N). On extrait par l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore les solvants. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (35/65). Après évaporation des solvants, on cristallise l'huile obtenu dans l'hexane, filtre et sèche, on recueille 4,25 g (86%) de produit attendu, de point de fusion 124°C.



EXEMPLE 11

Morpholinylamide de l'acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8- tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 10, à partir de 5,5 g (12 mmoles) de morpholinylamide de l'acide 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoïque et par recristallisation dans 10 volumes d'éthanol. On recueille 4,24 g (77%) du produit attendu, de point de fusion 153°C.

EXEMPLE 12

2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8- tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzamide

De manière analogue à l'exemple 10, à partir de 4,4 g (11 mmoles) de 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzamide, on obtient une huile jaune qui cristallise dans un mélange éthanol/eau. Après filtration et séchage, on recueille 3,72 g (84%) du produit attendu, de point de fusion 85-90°C.

EXEMPLE 13

N-éthyl amide de l'acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8- tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 10, à partir de 2,4 g (5,87 mmoles) de N-éthyl amide de l'acide 2-hydroxy-4-(5,6,7,8- tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoïque, on obtient une huile jaune que l'on cristallise dans l'hexane. Après filtration et séchage, on recueille 2,24 g (93%) du produit attendu, de point de fusion 65-70°C.

EXEMPLE 14

2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthoxy]benzoate de méthyle

a) 6-(2-bromoacétyl)-4,4-diméthylthiochromane

De manière analogue à l'exemple 1(b), on réalise la synthèse à partir de 1 g (4,42 mmoles) de 6-acétyl-4,4-diméthylthiochromane et 700 mg (4,42 mmoles) de brome. Après traitement et purification par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un

mélange dichlorométhane-hexane (40/60), on obtient 700 mg (53%) de dérivé bromé attendu, sous forme d'une huile marron.

b) 2-hydroxy-4-(4,4-diméthylthiochroman-6-oylméthoxy)benzoate de méthyle

Dans un tricol de 100 ml sous azote, on verse 5 ml de diméthylformamide et 80 mg (2,75 mmoles) d'hydruure de sodium à 80%. On introduit goutte-à-goutte et à température ambiante 430 mg (2,57 mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de méthyle dissous dans 20 ml de diméthylformamide et agite jusqu'à cessation de dégagement d'hydrogène. On ajoute ensuite 770 mg (2,57 mmoles) de dérivé bromé obtenu précédemment, dissous dans 15 ml de diméthylformamide. On laisse agiter à température ambiante pendant 5 heures, verse dans l'eau, extrait à l'éther éthylique et sèche sur sulfate de sodium. Après filtration, on évapore les solvants et récupère 1 g de produit brut que l'on chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient ainsi 540 mg (53%) de produit attendu, de point de fusion 135-137°C.

c) 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthoxy]benzoate de méthyle

Dans un tricol de 50 ml sous azote, on introduit 540 mg (1,4 mmole) du dérivé obtenu précédemment, dissous dans 15 ml de THF. On ajoute 50 mg (1,4 mmole) de borohydruure de sodium. Après 30 minutes de réaction à température ambiante, on verse le milieu réactionnel dans l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec la phase organique. On obtient 530 mg de produit attendu, cristallisant dans l'hexane, de point de fusion 113-115°C.

### EXEMPLE 15

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthoxy]benzoïque

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 450 mg (1,16 mmole) du dérivé précédent, 10 ml de méthanol et ajoute 460 mg (11,6 mmoles) de soude en pastille. On chauffe à reflux durant 12 heures, évapore le solvant et reprend dans l'eau. On acidifie, extrait par l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec. On récupère 500 mg d'une huile marron qui est chromatographiée sur colonne de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, le résidu est trituré dans l'hexane et filtré. On obtient ainsi 210 mg (49%) d'acide attendu, de point de fusion 166-167°C.

EXEMPLE 16Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8,-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propyl]benzoïque

a) Acide 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,6,7,8,-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)1-propényl]benzoïque

Dans un ballon, on introduit 2,3 g (10 mmoles) de 2-acéto-5,6,7,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétramétylnaphtone, 1,8 g (10 mmoles) de 2-hydroxy-4-formylbenzoate de méthyle, 70 ml de méthanol et 40 ml d'hydroxyde de sodium (1N). On agite à température ambiante pendant 24 heures, évapore à sec, reprend par eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est recristallisé dans l'alcool éthylique, filtré, séché. On recueille 1,5 g (41%) du produit attendu, de point de fusion 260-261°C.

b) Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8,-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propyl]benzoïque

On hydrogène, à température ambiante et sous une pression de 7 bars 1,5 g (4 mmoles) de l'acide précédent dans 60 ml de dioxanne en présence de 550 mg de palladium sur charbon à 10% pendant 4 heures. Après filtration et évaporation du filtrat, on triture le résidu obtenu dans l'hexane et filtre. On recueille 870 mg (57%) du produit attendu, de point de fusion 144-145°C.

EXEMPLE 17Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphénylethoxy]benzoïque

a) 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-(2'-bromoacéto)phénone

De manière analogue à l'exemple 1(b), à partir de 2,5 g (10 mmoles) de 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-acétophénone on recueille 1,6 g (48%) de dérivé bromé sous forme d'une huile légèrement jaune.

b) 2-hydroxy-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoylméthoxy)benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 19(a), par réaction de 1,6 g (4,9 mmoles) du dérivé bromé précédent avec 1,2 g (4,9 mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de benzyle. on

obtient 2 g (83%) de l'ester attendu, de point de fusion 122-123°C.

c) Acide 2-hydroxy-4-[(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoyl)méthoxy] benzoïque

Dans un réacteur, on introduit 1,5 g (3,06 mmoles) de l'ester précédent, 60 ml de dioxanne et 300 mg de palladium sur charbon à 10%. On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 7 bars durant 1 heure, filtre le catalyseur, évapore le filtrant. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, séché. On recueille 1 g (82%) du produit attendu, de point de fusion 164-165°C.

d) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)éthoxy] benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2(b), à partir de 1 g (2,5 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 710 mg (71%) du produit attendu, de point de fusion 132-133°C.

### EXEMPLE 18

2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] toluène

a) 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy) benzaldéhyde

De manière analogue à l'exemple 19(a), par réaction de 6,2 g (20 mmoles) de 2-(2'-bromoacéto)-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtone avec 2,8 g (20 mmoles) de 2,4-dihydroxybenzaldéhyde, on obtient 6,9 g (94%) d'aldéhyde attendu, sous forme d'une huile incolore.

b) 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]toluène

On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 7 bars, 1 g (2,7 mmoles) de l'aldéhyde précédent, en présence de 200 mg de palladium sur charbon à 10%. Après filtration et évaporation du filtrat, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange éther éthylique-hexane (30/70). On recueille 600 mg (62%) du produit attendu, de point de fusion 120-121°C.

### EXEMPLE 19

2,6-dihydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle

a) 2,6-dihydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy) benzoate de méthyle

Dans un ballon, on introduit 3,1 g (10 mmoles) de 2-(2'-bromoacéto)-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl)naphtone, 1,8 g (10 mmoles) de 2,4,6-trihydroxybenzoate de méthyle, 1,4 g (10 mmoles) de carbonate de potassium et 100 ml de méthyléthylcétone. On chauffe à reflux durant 1 heure et évapore à sec. On reprend le résidu par eau et dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane(50/50). Après évaporation des solvants, on recueille 2,2 g (53%) du produit attendu, de point de fusion 169-170°C.

b) 2,6-dihydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 2(b), à partir de 2,7 g (6,5 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 2,1 g (77%) du produit attendu, de point de fusion 127-128°C.

#### EXEMPLE 20

##### Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)éthoxy]benzoïque

a) 3-tert-butyl-4-méthoxyacétophénone

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 22,6 g (0,1 mole) de chlorure de 3-tert-butyl-4-méthoxybenzoyle, 30 ml de HMPA, 14 ml (0,1 mole) de tétraméthylétain et 43 mg de benzyl(chloro)bis(triphénylphosphine)palladium(II). On chauffe à 80°C durant 4 heures, verse dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice éluée, avec un mélange dichlorométhane-hexane (50/50). Après évaporation des solvants, on recueille 11,5 g (58%) de la cétone attendue, de point de fusion 68-69°C.

b) 3-tert-butyl-4-méthoxy-(2-bromo)acétophénone

De manière analogue à l'exemple 1(b), à partir de 8,24 g (40 mmoles) de la cétone obtenue en 20(a), on obtient 8,7 g (76%) de dérivé bromé, sous forme d'une huile légèrement jaune.

## c) 2-hydroxy-4-[(3-tert-butyl-4-méthoxybenzoyl)méthoxy]benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 19(a), par réaction de 8,7 g (30 mmoles) du dérivé bromé précédent, avec 7,5 g (30 mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de benzyle, on obtient 11 g (80%) de l'ester attendu, de point de fusion 98-99°C.

## d) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(d), à partir de 5 g (11,2 mmoles) de 2-hydroxy-4-(3-tert-butyl-4-méthoxybenzoylméthoxy)benzoate d'allyle, on obtient 4 g (99%) d'acide attendu, de point de fusion 149-150°C.

EXEMPLE 21Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(3-tert-butyl-4-hydroxyphényl)éthoxy]benzoïque

## a) 3-tert-butyl-4-benzyloxybenzoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 1(a), par réaction de 17 g (82 mmoles) de 3-tert-butyl-4-hydroxybenzoate de méthyle, avec 10,7 ml (82 mmoles) de bromure de benzyle, on obtient 24,4 g (100%) du produit attendu, sous forme d'une huile incolore.

## b) Acide 3-tert-butyl-4-benzyloxybenzoïque

Dans un ballon, on introduit 24,4 g (82 mmoles) de l'ester précédent et 400 ml de soude méthanolique 1N. On chauffe à reflux 3 heures, évapore à sec, reprend par eau, acidifié à pH=1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, séché. On recueille 21 g (85%) d'acide attendu, de point de fusion 213-214°C.

## c) 3-tert-butyl-4-benzyloxyacétophénone

De manière analogue à l'exemple 20(a), par réaction de 10 g (35 mmoles) de l'acide précédent, avec 5 ml (35 mmoles) de tétraméthylétain en présence de benzyl(chloro)bis (triphenylphosphine)palladium(II), on obtient 5,8 g (58%) de la cétone attendue sous forme d'une huile incolore.

## d) 3-tert-butyl-4-méthoxy-(2'-bromo)acétophénone

De manière analogue à l'exemple 1(b), à partir de 5,8 g (20 mmoles) de la cétone obtenue en 21(c), on obtient 4,6 g (62%) du dérivé bromé attendu, sous forme d'une huile légèrement jaune.

## e) 2-hydroxy-4-[(3-tert-butyl-4-benzyloxybenzoyl)méthoxy]benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 19(a), par réaction de 4,6 g (13 mmoles) du dérivé bromé précédent, avec 3,1 g (13 mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de benzyle, on obtient 5,4 g (81%) de l'ester attendu, de point de fusion 91-93°C.

## f) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(3-tert-butyl-4-hydroxyphényl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(d), par hydrogénation de 2 g (3,8 mmoles) de l'ester précédent, en présence de 1,5 g de palladium sur charbon à 10%, on obtient 1,9 g (90%) de l'acide attendu, de point de fusion 96-97°C.

**EXEMPLE 22****Isomère (-) de l'acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque**

## a) 2-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 1,65 g (55 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de DMF. On introduit goutte-à-goutte une solution de 23,6 g (50 mmoles) de 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoyl méthoxy)benzoate d'allyle dans 200 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite goutte-à-goutte 6,3 ml (55 mmoles) de chlorure de 2-méthoxy éthoxyméthyle et agite 2 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée avec un mélange dichlorométhane-éther éthylique (98/2). Après évaporation des solvants, on recueille 19,2g (69%) de l'ester attendu, sous forme d'une huile légèrement jaune.

b) 2-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-4-(2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 2(b), à partir de 10,3 g (18,3 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 8,7 g (85%) du produit attendu, sous forme d'une huile jaune.

c) 2-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-4-[2-(R)-a-méthoxyphénylacétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 10,5 g (18,6 mmoles) de 2-(2-méthoxyéthoxy-méthoxy)-4-(2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate d'allyle, 3,1 g (18,6 mmoles) d'acide (R)-(-)-a-méthoxyphénylacétique et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute successivement 3,8 g (18,6 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide et 2,3 g (18,6 mmoles) de 4-diméthylaminopyridine et agit à température ambiante durant 4 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Les deux diastéréoisomères formés sont séparés par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange hexane-éther éthylique (55/45). Après évaporation des solvants, on recueille :

- 5 g (38%) du diastéréoisomère (-) sous forme d'une huile légèrement jaune :

$$\alpha_{22D} = -43^{\circ}1 (c=1, CH_2Cl_2)$$

- 4,8 g (36%) du diastéréoisomère (+) sous forme d'une huile légèrement jaune :

$$\alpha_{22D} = +10^{\circ}8 (c=1, CH_2Cl_2)$$

d) Diastéréoisomère (-) de 2-hydroxy-4-[2-(R)-a-méthoxyphénylacétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 2,5 g (3,5 mmoles) du diastéréoisomère (-) préparé à l'exemple 22(c) et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte-à-goutte 270 ml (3,5 mmoles) d'acide trifluoroacétique et agit 15 min. On verse dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par filtration sur silice, dans un mélange dichlorométhane-hexane (90/10). Après évaporation des solvants, on recueille 2,1 g (97%) de l'ester attendu, sous forme d'une huile jaune:

$$\alpha_{22D} = -45^{\circ}1 (c=1, CH_2Cl_2)$$



e) Isomère (-) de l'acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 3(c), à partir de 2 g (3,2 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 1,1 g (92%) de l'acide (-) attendu, de point de fusion 199-200°C  
 $\alpha_{20D} = -7^\circ 6 (c=1, DMF)$

### EXEMPLE 23

Isomère (+) de l'acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

a) Diastéréoisomère (+) de 2-hydroxy-4-[2-(R)-a-méthoxyphénylacétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 22(d), à partir de 4,4 g (6,3 mmoles) du diastéréoisomère (+) obtenu à l'exemple 22(c), on recueille 3,7 g (95%) de l'ester attendu, sous forme d'une huile jaune :

$$\alpha_{22D} = +19^\circ 5 (c=1, CH_2Cl_2)$$

b) Isomère (+) de l'acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 22(e), à partir de 3,5 g (5,6 mmoles) de l'ester précédent, on obtient 1,8 g (86%) de l'acide (+) attendu, de point de fusion 199-200°C :

$$\alpha_{20D} = +7^\circ 5 (c=1, DMF)$$

### EXEMPLE 24

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

a) 3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2- acétonaphtone

Dans un ballon, on introduit 990 mg (33 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile) et 20 ml de DMF. Sous courant d'azote, on ajoute goutte-à-goutte une solution de 6,8 g (27,6 mmoles) de 3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2- acétonaphtone dans 75 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite en refroidissant, 2.1 ml (33 mmoles) de Iodométhane et agite à température ambiante 2 heures. On verse dans

l'eau, extrait avec l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée avec un mélange dichlorométhane- hexane (40-60). Après évaporation des solvants, on recueille 6 g (84%) du produit attendu, de point de fusion 104-105°C.

b) 2-(2'-bromoacéto)-3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtone

De manière analogue à l'exemple 1(b), à partir de 5,7 g (21,9 mmoles) de la cétone précédente, on obtient 7,4 g (100%) de dérivé bromé attendu, de point de fusion 99-100°C.

c) 2-hydroxy-4-[3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy]benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 19(a), par réaction de 7,4 g (21,9 mmoles) du dérivé bromé précédent, avec 5,4 g (22 mmoles) de 2,4-dihydroxybenzoate de benzyle, on obtient 8,1 g (74%) de l'ester attendu, de point de fusion 118-119°C.

d) Acide 2-hydroxy-4-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoïque

De manière analogue à l'exemple 17(c), à partir de 1 g (2 mmoles) de l'ester benzylique précédent, on obtient 640 mg (78%) de l'acide attendu, de point de fusion 200-201°C.

e) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2(a), à partir de 1 g (2 mmoles) de l'acide précédent, on obtient 580 mg (70%) du produit attendu, de point de fusion 178-179°C.

EXEMPLE 25

Acide 2-méthoxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

a) 2-méthoxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylméthoxy)benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 1(a), par réaction de 1,9 g (4 mmoles) de 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoate de benzyle.

avec 280 ml (4,4 mmoles) de iodométhane, on obtient 1,8 g (93%) du produit attendu, de point de fusion 112-113°C.

b) Acide 2-méthoxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 1(d), à partir de 1,7 g (3,5 mmoles) de l'ester benzylique précédent, on obtient 1,1 g (79%) de l'acide attendu, de point de fusion 150-151°C.

#### EXEMPLE 26

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

a) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy]benzoate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 4 g (8 mmoles) de 2-hydroxy-4-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoate de benzyle et 20 ml de dichlorométhane. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte-à-goutte 24 ml (24 mmoles) d'une solution de trichlorure de bore dans le THF (1M) et laisse remonter la température à -20°C, puis verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée. On extrait à l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée avec un mélange dichlorométhane-hexane (50/50). On obtient 3,1 g (80%) de l'ester attendu, de point de fusion 127-128°C.

b) Acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 17(c), à partir de 2,8 g (5,7 mmoles) de l'ester benzylique précédent, on obtient 2 g (88%) de l'acide attendu qui fond à 194-195°C.

c) Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2(b), à partir de 1 g (2,5 mmoles) de l'acide obtenu en 26(b), on obtient 270 mg (27%) d'acide attendu, de point de fusion 110-111°C.

EXEMPLE 27Acide 2-hydroxy-4-[2-amino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

a) 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de benzyle

De manière analogue à l'exemple 2(b), à partir de 9,44 g (20 mmoles) de 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylméthoxy)benzoate de benzyle, on obtient 9,4 g (100%) de l'ester attendu, sous forme d'une huile légèrement jaune.

b) 2-hydroxy-4-[2-méthanesulfonyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 1,8 g (3,8 mmoles) de l'ester précédent, 920 ml (11,4 mmoles) de pyridine et 100 ml de dichlorométhane. A 0°C, on ajoute goutte-à-goutte une solution de 350 ml (4,6 mmoles) de chlorure de méthane sulfonyl dans 50 ml de dichlorométhane et agite à température ambiante 4 heures. On évapore à sec, reprend par éther éthylique, lave la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 2,1 g (100%) du produit attendu, sous forme d'une huile.

c) 2-hydroxy-4-[2-azido-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 2,1 g (3,8 mmoles) de l'ester obtenu en 27(b), 50 ml de DMF et 750 mg (11,4 mmoles) d'azoture de sodium. On agite à température ambiante 12 heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée avec un mélange dichlorométhane-hexane (40/60). Après évaporation des solvants, on recueille 1,2 g (67%) du produit attendu, sous forme d'une huile incolore.

d) 2-hydroxy-4-[2-amino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 2,2 g (4,4 mmoles) de l'ester précédent, 1,2 g (4,4 mmoles) de triphénylphosphine, 120 ml (6,6 mmoles) d'eau et 100 ml de THF. On agite à température

ambiante 24 heures, évapore à sec et chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange hexane-éther éthylique (40/60). Après évaporation des solvants, on recueille 1 g (48%) du produit attendu, sous forme d'une huile légèrement jaune.

e) Acide 2-hydroxy-4-[2-amino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy]benzoïque

Dans un ballon, on introduit 800 mg (1,7 mmole) de l'ester précédent et 30 ml d'une solution de soude méthanolique 2N. On chauffe à reflux durant 4 heures, évapore le milieu réactionnel, reprend par eau, neutralise à pH=5 avec acide chlorhydrique 1N, extrait avec de l'éther éthylique. On décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On triture le résidu dans le minimum d'éther éthylique, filtre, sèche. On recueille 110 mg (17%) du produit attendu, de point de fusion 241-242°C.

#### EXEMPLE 28

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propyloxy]benzoïque

Dans un tricol, sous courant d'azote, on introduit 1 g (2,6 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylméthoxy)benzoïque et 50 ml de THF. A -78°C, on ajoute goutte-à-goutte 5,3 ml (8,3 mmoles) d'une solution de méthyllithium dans le THF (1,6M) et agite 12 heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, acidifiée à pH=1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu obtenu est recristallisé dans le cyclohexane, on recueille 900 mg (86%) du produit attendu, de point de fusion 170-171°C.

#### EXEMPLE 29

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)hexyloxy]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 28, par réaction de 1,1 g (2,9 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylméthoxy)benzoïque, avec 5,4 ml (8,6 mmoles) d'une solution de n-butyllithium (1,6M) dans l'hexane, on obtient 140 mg (11%) d'acide attendu, de point de fusion 142-143°C.

EXEMPLE 30Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthylamino]benzoïque

Dans un ballon, on introduit 2,05 g (5 mmoles) de 2-hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtoylcarboxamido)benzoate de méthyle et 50 ml de dioxane. On ajoute par petites quantités, 1,9 g (50 mmoles) de borohydrure de sodium et agite 30 min à température ambiante. On refroidit à 0°C et ajoute goutte-à-goutte 2,9 ml (50 mmoles) d'acide acétique et agite 4 heures à température ambiante. On verse dans l'eau glacée, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans un mélange hexane-éther éthylique (50-50), filtré, sèche. On recueille 1,7 g (89%) d'acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthylamino]benzoïque, de point de fusion 165-166°C.

EXEMPLE 31Acide 2-hydroxy-4-[[2-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]éthoxy]]benzoïque

Dans un réacteur, on introduit 1,3 g (2,98 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyl]méthoxy]benzoïque, 200 mg de palladium sur charbon à 10% et 50 ml de dioxane. On hydrogène à température ambiante et sous une pression de 7 bars pendant 4 heures, filtre le catalyseur, lave avec 50 ml de THF, évapore les filtrats. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2). Après évaporation des solvants, on recueille 1 g (77%) de l'acide attendu, de point de fusion 178-179°C.

EXEMPLE 32Acide 2-hydroxy-4-[[2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]éthoxy]]benzoïque

Dans un réacteur, on introduit 1,3 g (2,98 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyl]méthoxy]benzoïque, 800 mg de palladium sur charbon à 10% et 100 ml de dioxane. On hydrogène à température ambiante, sous une pression de 7 bars pendant 4 heures, filtre le catalyseur, lave avec 50 ml de THF, évapore les filtrats. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2). Après évaporation des solvants, on recueille 790 mg (60%) de l'acide attendu, de point de fusion 210-211°C.

B. EXEMPLES DE FORMULATION1) VOIE ORALE(a) Comprimé de 0,8 g

Composé de l'exemple 1.....	0,500 g
Amidon pré-gélatinisé.....	0,100 g
Cellulose microcristalline.....	0,115 g
Lactose.....	0,075 g
Stéarate de magnésium.....	0,010 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 1 peut être remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 23.

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

Composé de l'exemple 2.....	0,500 g
Glycérine.....	0,500 g
Sorbitol à 70 %.....	0,500 g
Saccharinate de sodium.....	0,010 g
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,040 g
Arôme q.s.	
Eau purifiée q.s.p.....	5 ml

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 2 peut être remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 28.

(c) Comprimé de 0,2 g

Composé de l'exemple 3 .....	0,001 g
Amidon .....	0,114 g
Phosphate bicalcique .....	0,020 g
Silice .....	0,020 g
Lactose .....	0,030 g
Talc .....	0,010 g
Stéarate de magnésium .....	0,005 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 3 peut être

-38-

remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 15.

(d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

Composé de l'exemple 4 .....	0,200 g
Glycérine .....	1,000 g
Sorbitol à 70 % .....	1,000 g
Saccharinate de sodium .....	0,010 g
Parahydroxybenzoate de méthyle .....	0,080 g
Arôme qs	
Eau purifiée ..... qsp .....	10 ml

(e) Comprimé non soluble de 0,5 g

Composé de l'exemple 5 .....	0,050 g
Lactose .....	0,082 g
Acide stéarique .....	0,003 g
Talc purifié .....	0,015 g
Edulcorant ..... qs	
Colorant ..... qs	
Amidon de riz ..... qsp .....	0,500 g

(f) Comprimé non soluble de 0,8 g

Composé de l'exemple 6 .....	0,010 g
Lactose ..... qsp .....	0,800 g
Gomme arabique à 20 % dans l'eau .....	0,080 g
Paraffine liquide .....	0,004 g
Talc purifié .....	0,016 g
Amidon ..... qsp .....	0,800 g

(g) Capsules de 1 g contenant 0,5 g

Contenu de la capsule : Suspension huileuse	
Composé de l'exemple 7 .....	0,005 g
Huile de paraffine ..... qsp .....	0,500 g
L'enveloppe de la capsule est fabriquée par moulage puis	



-39-

séchage d'un mélange approprié composé de : gélatine, glycérine, eau et conservateur.

(h) Gélule contenant 0,3 g de poudre

Composition de la poudre :

Composé de l'exemple 14 .....	0,100 g
Amidon du maïs .....	0,060 g
Lactose ..... qsp .....	0,300 g

La poudre est conditionnée dans une gélule composée de gélatine, de  $\text{TiO}_2$  et d'un conservateur.

(i) Gélule de 0,30 ml

Enveloppe standard calibre M°3 opaque

Contenu poudre à 0,1% en poids d'actif :

Composé de l'exemple 17 .....	0,3 mg
Stéarate de magnésium .....	30 mg
Silice vendue par la Société DEGUSSA sous la dénomination Aerosil 200 .....	30,0 mg
Lactose ..... qsp .....	0,3 ml

2 - VOIE TOPIQUE

(a) Crème Eau-dans-l'Huile non ionique

Composé de l'exemple 1.....	0,100 g
Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination "Eucérine anhydre".....	39,900 g
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,075 g
Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,075 g
Eau déminéralisée stérile q.s.p.....	100 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 1 peut être remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 8.

-40-

(b) Crème Huile-dans-l'Eau non ionique

Composé de l'exemple 2.....	1,000 g
Alcool cétylique.....	4,000 g
Monostéarate de glycérol.....	2,500 g
Stéarate de PEG 50.....	2,500 g
Beurre de Karité.....	9,200 g
Propylène glycol.....	2,000 g
Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,075 g
Parahydroxybenzoate de propyle.....	0,075 g
Eau déminéralisée stérile q.s.p.....	100 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 2 peut être remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 10.

(c) Lotion

Composé de l'exemple 19 .....	0,100 g
Polyéthylène glycol (PEG 400) .....	69,900 g
Ethanol 95 % .....	30,000 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 19 peut être remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 21.

(d) Onguent

Composé de l'exemple 20 .....	0,020 g
Myristate d'isopropyle .....	81,700 g
Huile de vaseline fluide .....	9,100 g
Silice vendue par la Société DEGUSSA sous la dénomination "Aérosil 200" .....	9,180 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 20 peut être remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 11.

-41-

(e) Onguent

Composé de l'exemple 24 .....	0,300 g
Vaseline blanche codex ..... qsp .....	100 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 24 peut être remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 31.

(f) Onguent hydrophobe

Composé de l'exemple 25 .....	0,300 g
Myristate d'isopropyle .....	36,400 g
Huile de silicone vendue par la Société RHONE POULENC sous la dénomination "Rhodorsil 47 V 300" .....	36,400 g
Cire d'abeille .....	13,600 g
Huile de silicone vendue par la Société GOLDSCHMIDT sous la dénomination "Abil 300.000 cst" ... qsp .....	100 g

Dans cet exemple, le composé de l'exemple 25 peut être remplacé par la même quantité du composé de l'exemple 32.

(g) Onguent hydrophile

Composé de l'exemple 27 .....	0,005 g
Eucerine anhydre .....	60,000 g
Cire microcristalline .....	15,000 g
Huile de vaseline ..... qsp .....	100,000 g

(h) Onguent

Composé de l'exemple 22 .....	0,050 g
Alcool stéarylique .....	3,000 g
Lanoline .....	5,000 g
Vaseline .....	15,000 g
Eau distillée ..... qsp .....	100,000 g

-42-

(i) Onguent hydrophobe

Composé de l'exemple 26 .....	1,000 g
Huile de vaseline fluide .....	9,100 g
Silice vendue par la Société DEGUSSA sous la dénomination	
Aérosil 200 .....	9,180 g
Myristate d'isopropyle ..... qsp .....	100,000 g

(j) Crème H/E Anionique

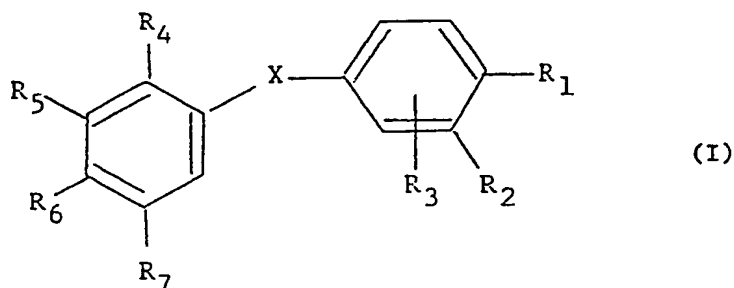
Composé de l'exemple 30 .....	0,050 g
Dodecyl sulfate de sodium .....	0,800 g
Glycérol .....	2,000 g
Alcool stéarylique .....	20,000 g
Triglycérides d'acides caprique/caprilique vendus par	
la Société DYNAMIT NOBEL sous le nom Miglyol 812 .....	20,000 g
Conservateurs .....	qs
Eau déminéralisée ..... qsp .....	100,000 g

(k) Onguent hydroéliminable

Composé de l'exemple 29 .....	0,500 g
PEG 400 .....	59,500 g
PEG 4000 .....	25,000 g
Huile de vaseline .....	15,000 g

REVENDICATIONS

1. Composés bi-aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

$R_1$  représente le radical  $-CH_3$ , le radical  $-CH_2OH$ , le radical  $-COR_8$ , ou le radical  $-CH_2OCOR_9$ ,

$R_8$  représentant un atome d'hydrogène, OH,  $-OR_{10}$ ,

$\begin{array}{c} \diagup \\ -N \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} r \\ r' \end{array}$ , ou un radical alkyle inférieur,

$R_{10}$  représentant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle ayant de 2 à 20 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle,

$r$  et  $r'$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle, un radical aralkyle, un reste d' $\alpha$ -aminoacide, un reste de sucre ou un hétérocycle ou  $r$  et  $r'$  pris ensemble formant un hétérocycle,

$R_9$  représentant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle ayant de 2 à 20 atomes de carbone ou un reste de sucre,

$R_2$  et  $R_3$  représentent  $-OR_{11}$  ou  $-OCOR_{11}$

$R_{11}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical aryle ou un radical aralkyle,

$R_3$  pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène,

-44-

$R_4$  représente un atome d'hydrogène, OH, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un atome de fluor, de chlore ou le groupe  $-CF_3$ ,

$R_5$  et  $R_7$  représentent un atome d'hydrogène, OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkyle  $\alpha$ -substitué ayant de 3 à 12 atomes de carbone ou un radical alkyle  $\alpha$ - $\alpha'$ disubstitué ayant de 4 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone lié au noyau phényle par un carbone tertiaire,  $R_5$  et  $R_7$  ne pouvant représenter simultanément OH ou alkoxy,

$R_6$  représente un atome d'hydrogène, OH, un radical alkyle inférieur, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical monohydroxyalkyle, un radical polyhydroxyalkyle, un atome de fluor, un atome de chlore, un radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical alkényloxy ayant de 2 à 6 atomes de carbone,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  ne pouvant représenter simultanément un atome d'hydrogène,

$R_5$  et  $R_6$  ou  $R_6$  et  $R_7$  pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

X est un radical divalent qui peut être lu de gauche à droite ou inversement choisi dans le groupe constitué par :

- (i)  $-C(R_{13}R_{14}) - C(R_{16}R_{18}) - W -$
- (ii)  $-C(R_{14}R_{16}) - W - C(R_{18}R_{19}) -$
- (iii)  $-C(R_{13}R_{14}) - C(R_{15}R_{16}) - C(R_{18}R_{20}) -$
- (iv)  $-CR_{17} = CR_{21} - C(R_{13}R_{14}) -$

dans lesquels :

W représente un atome d'oxygène, le groupe  $-NR_{12}$  ou le groupe  $S(O)_n$ , n étant 0, 1 ou 2,

$R_{13}$ ,  $R_{15}$  et  $R_{20}$  représentent un atome d'hydrogène, le

radical  $-OR_{11}$ ,  $-OCOR_{11}$ ,  $-NHCOR_{11}$ , un radical  $-N \begin{array}{c} \nearrow R'' \\ \searrow R''' \end{array}$ , un radical

aralkyle, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle ou un radical polyhydroxyalkyle,

$r''$  et  $r'''$  identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical alkynyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,

$R_{14}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène, un radical aralkyle, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle,

lorsque X représente (i),  $R_{13}$  et  $R_{14}$  peuvent former un groupe  $= N - OR_{11}$  ou un groupe  $= N - OCOR_{11}$ ,

lorsque X représente (iii) ou (iv),  $R_{14}$ ,  $R_{16}$  et  $R_{18}$  peuvent également représenter le radical  $- OR_{11}$  ou le radical  $- OCOR_{11}$ , ou encore  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  ou  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  pris ensemble peuvent former un groupe  $= NOR_{11}$  ou un groupe  $= N - OCOR_{11}$ ,

$R_{12}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aralkyle, un radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un radical alkynyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor,

$R_{17}$  représentant un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un radical alkyle inférieur ou un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R_{21}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

et les sels des composés de formule (I) lorsque  $R_1$  représente une fonction acide carboxylique ou lorsque  $R_{13}$ ,  $R_{16}$  ou  $R_{20}$  représente une fonction amine et les isomères optiques des composés de formule (I).

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique.

3. composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un acide minéral ou organique choisi parmi l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique.

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkyle inférieur a de 1 à 6 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertio-butyle.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbones est pris dans le groupe constitué par un radical méthoxy, éthoxy, isopropoxy et butoxy.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkyle  $\alpha, \alpha'$ -disubstitué est pris dans le groupe constitué par : un radical tert-butyle, 1,1-diméthyl propyle, 1-méthyl 1-éthyl propyle, 1-méthyl 1-éthyl hexyle et 1,1-diméthyl décyle.

7. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone dont le carbone de liaison est trisubstitué, est le radical 1-méthyl cyclohexyle ou 1-adamantyle.

8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxyalkyle est le radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle comporte de 2 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles et est pris dans le groupe constitué par le radical 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle et le reste du pentaérythritol.

10. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

11. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aralkyle est le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

12. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkynyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone est le radical propargyle.

13. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkényle ayant de 2 à 6 atomes de carbone est pris dans le groupe constitué par le radical vinyle, allyle et 2-butényle.

14. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical fluoroalkyle inférieur est un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor.

15. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que l'hétérocycl est pris dans le groupe constitué par un radical



pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ou mono ou polyhydroxyalkyle.

16. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par :

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle ;

Acide 2-hydroxy-4-[2-hydroxyiminò-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-acétyloxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4-[2-acétyloxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-acétyloxy-4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque.

Acide-2-hydroxy-4- [2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzyl alcool ;

Acétate de 2-acétyloxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzyl alcool ;

Piperidinylamide de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) éthoxy] benzoïque ;

Morpholinylamide de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque.

2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzamide ;

N-éthyl amide de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthoxy] benzoate de méthyle ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-

tétraméthyl-2-naphtyl)propyl] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)éthoxy] benzoïque ;

2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] toluène ;

2,6-dihydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoate de méthyle

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(3-tert-butyl-4-hydroxyphényl)éthoxy] benzoïque ;

Isomère (-) de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Isomère (+) de l'acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(3-méthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-méthoxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-amino-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthoxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)propyloxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)hexyloxy] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)éthylamino] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4-[[2-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]éthoxy]] benzoïque ;

Acide 2-hydroxy-4- [[2- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]éthoxy]] benzoïque.

17. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié, pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.

18. Composition selon la revendication 17, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,001 à environ 5% en poids d'un composé de formule (I).

19. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires ainsi qu'ophtalmologiques.

20. Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capillaire, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un véhicule cosmétique approprié, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.

21. Composition cosmétique selon la revendication 20, caractérisée par le fait qu'elle contient le composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,001 et 3 % en poids.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR92/00414

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 C07C 65/26; C07C 65/40; C07C 65/17; C07C 65/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR, A,2 172 868 (PIERRE FABRE S.A.) 5 October 1973 see claims 1-3,5	1,4,5, 14,17,18
X	GB, A,1 566 497 (BIOREX LABORATORIES LTD.) 30 April 1980; see page 11, line 86- line 125; see claims 1,33	1-5,17,18
X	EP, A,0 154 928 (KAO CORPORATION) 18 September 1985 see claims 1-4	1,2,4-6, 20,21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 1992 (10.08.92)

Date of mailing of the international search report

25 August 1992 (25.08.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200414**  
**SA 59763**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 10/08/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2172868	05-10-73	BE-A- 795722	18-06-73
		CH-A- 563954	15-07-75
		DE-A- 2308553	30-08-73
		GB-A- 1420355	07-01-76
GB-A-1566497	30-04-80	AU-B- 520288	21-01-82
		BE-A- 864692	03-07-78
		DE-A, C 2810253	21-09-78
		FR-A, B 2383157	06-10-78
		JP-B- 1001456	11-01-89
		JP-C- 1630820	26-12-91
		JP-A- 53116356	11-10-78
		US-A- 4190671	26-02-80
EP-A-0154928	18-09-85	AU-A- 3455278	04-10-79
		JP-C- 1464239	28-10-88
		JP-A- 60190708	28-09-85
		JP-B- 63006526	10-02-88
		US-A- 4710373	01-12-87

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 92/00414

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 C07C65/26;	C07C65/40;	C07C65/17; C07C65/19
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07C	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>9</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	FR,A,2 172 868 (PIERRE FABRE S.A.) 5 Octobre 1973 voir revendications 1-3,5 ---	1,4,5, 14,17,18
X	GB,A,1 566 497 (BIOREX LABORATORIES LTD.) 30 Avr 11 1980 voir page 11, ligne 86 - ligne 125; revendications 1,33 ---	1-5,17, 18
X	EP,A,0 154 928 (KAO CORPORATION) 18 Septembre 1985 voir revendications 1-4 ---	1,2,4-6, 20,21
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>9</sup> Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
10 AOUT 1992	25. 08. 92	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
FFICE EUROPEEN DES BREVETS	KLAG M.J.	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200414  
SA 59763

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 10/08/92  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 10/08/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2172868	05-10-73	BE-A- 795722	18-06-73
		CH-A- 563954	15-07-75
		DE-A- 2308553	30-08-73
		GB-A- 1420355	07-01-76
GB-A-1566497	30-04-80	AU-B- 520288	21-01-82
		BE-A- 864692	03-07-78
		DE-A, C 2810253	21-09-78
		FR-A, B 2383157	06-10-78
		JP-B- 1001456	11-01-89
		JP-C- 1630820	26-12-91
		JP-A- 53116356	11-10-78
		US-A- 4190671	26-02-80
EP-A-0154928	18-09-85	AU-A- 3455278	04-10-79
		JP-C- 1464239	28-10-88
		JP-A- 60190708	28-09-85
		JP-B- 63006526	10-02-88
		US-A- 4710373	01-12-87

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82